

特集 選択的性ステロイドホルモン受容体修飾薬

選択的エストロゲン受容体修飾薬の骨外作用(1) 心血管機能

高橋 一広

Summary

ラロキシフェンは血管内皮細胞において一酸化窒素(nitric oxide ; NO)合成酵素であるeNOS(endothelial nitric oxide synthase)をリン酸化,活性化する。さらにラロキシフェンは血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor ; PDGF)や10%胎仔血清により増殖状態にある血管平滑筋細胞の細胞周期回転の抑制,およびアポトーシスを誘導するという抗動脈硬化作用を有する。しかし心疾患リスクを有する高齢女性を対象にしたRUTH試験では,心血管関連死,非致死性心筋梗塞,急性冠動脈症候群を含む複合エンドポイントにおいて,プラセボ群と有意な差が認められていない。選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulators ; SERM)のメタ解析でも,心血管疾患の発生に関して,デメリットはないものの,予防効果も示されていないのが現状である。一方,SERMの重大な副作用である静脈血栓塞栓症発症のリスクは明らかに増加することが報告されている。

Key words

ラロキシフェン●動脈硬化●血管内皮細胞
血管平滑筋細胞●心血管疾患

Kazuhiro Takahashi

山形大学医学部産科婦人科学講座准教授

はじめに

動脈硬化症は,血管壁の増殖性・変性病変を主体とする血管壁肥厚により血管内腔の狭窄をきたす疾患である。女性における虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症頻度は,更年期以後に増加傾向を示し,加齢とともに男性の発症頻度と同レベルまで達する。この理由として,抗動脈硬化作用を有するエストロゲンが更年期以後に低下,消失するためと考えられている。選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulators ; SERM)もエストロゲン同様に抗動脈硬化作用を有することが基礎的研究で明らかになっているが,その作用は臨床的にも反映されているのであろうか。本稿ではエストロゲンと第二世代のSERMであるラロキシフェンの血管に対する基礎的研究と,臨床研究について解説する。

エストロゲンと ラロキシフェンの血管保護的作用

動脈硬化の成り立ちとして,血管壁内に進入した低比重リポ蛋白質(low density lipoprotein ; LDL)コレステロールが酸化すると,マクロファージに取り込まれ,マクロファージは泡沫細胞化する。さらに傷害された血管内皮に凝集した血小板,マクロファージから血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor ; PDGF)が分泌され,血管平滑筋細胞の病的な増殖をもたらす。